

Des experts répondent à vos questions concernant les inhibiteurs de CDK4/6 dans le cancer du sein HR+/HER2-

Translation reviewed by:

Thomas Grinda, MD, MSc

Medical Oncologist, Breast Cancer Unit
Gustave Roussy
Villejuif, France
Research Fellow, Breast Oncology Center

Dana-Farber Cancer Institute
Harvard Medical School
Boston, Massachusetts

Ce commentaire a été rédigé à partir des réponses aux questions posées par un public lors d'un symposium au cours de la réunion annuelle 2024 de l'American Society of Clinical Oncology. Le groupe d'experts réunissait Sara A. Hurvitz, MD, FACP, et Erica Mayer, MD, MPH, et était animé par Joyce O'Shaughnessy, MD. Vous pouvez visionner la webdiffusion sur demande de ce programme ici.

clinicaloptions.com/CE-CME/oncology/hr-positive-her2-negative-breast-cancer-at-asco-2024/20322-39808

Cancer du sein précoce (EBC) avec récepteurs hormonaux positif (RH+) et HER2 négatif (HER2-) à haut risque positif

Sara A. Hurvitz, MD, FACP :

Les facteurs de risque de récurrence du cancer du sein précoce HR+/HER2- comprennent la taille de la tumeur, l'atteinte ganglionnaire et le grade de la tumeur. Une prolifération plus élevée, comme l'indique une expression plus élevée de Ki-67, est également associée à un risque accru de récurrence.

clinicaloptions.com/CE-CME/oncology/cdk46-inhibitors-in-hrher2-breast-cancer/20321-36246

Deux études clés ont montré l'efficacité d'un traitement par inhibiteurs de CDK4/6 adjuvants en association avec une hormonothérapie (HT). Le suivi à plus long terme de l'essai monarchE évaluant l'abémaciclib associé à la HT dans le cadre d'un traitement adjuvant a démontré que 2 ans d'abémaciclib associé à une HT amélioreraient la survie sans maladie invasive (iDFS) par rapport à l'HT seul chez les patientes atteintes d'un cancer du sein précoce à haut risque avec un envahissement ganglionnaire. L'essai NATALEE a comparé 3 ans de ribociclib adjuvant associé à un inhibiteur non stéroïdien de l'aromatase (NSAI) à un NSAI seul dans une population qui comprenait également des patientes atteintes d'une maladie au haut mais aussi à plus à faible risque. Ces données sont moins matures, mais l'essai a atteint son objectif, avec une augmentation significative de l'iDFS. Il est important de noter que, jusqu'à présent, aucune des deux études n'a démontré un bénéfice notable en termes de survie globale (OS).

Une différence essentielle entre les 2 études est la population de patientes sélectionnée. Les patientes atteintes de tumeurs de stade IIA sans envahissement ganglionnaire ont été admises dans l'étude NATALEE, alors que l'étude monarchE était réservée aux patientes atteintes d'un cancer du sein avec envahissement ganglionnaire. Aucune des deux études n'a recruté de tumeurs de stade IA, et monarchE a admis des tumeurs de stade IB avec atteinte ganglionnaire microscopique T1.

Joyce O'Shaughnessy, M.D. :

Comment utilisez-vous actuellement l'expression du Ki-67 dans votre pratique maintenant qu'elle n'est plus exigée pour la prescription de l'abémaciclib adjuvant ?

Sara A. Hurvitz, MD, FACP :

Dans mon ancien établissement, la valeur du Ki-67 était indiquée pour toutes nos tumeurs, je prenais donc cela en considération. Habituellement, elle correspondait au grade de la tumeur, mais la coloration au Ki-67 est une coloration immunohistochimique peu fiable qui varie considérablement d'un laboratoire à l'autre. Des niveaux élevés de Ki-67 ou inférieurs à 10 % peuvent être révélateurs, mais l'expression intermédiaire n'est pas utile. Je l'utilise si je l'ai, mais je n'insiste pas pour obtenir le test Ki-67.

Erica Mayer, M.D., M.H.P. :

Chez Dana-Farber, nous ne procédons pas au test du Ki-67 sur les patientes dans le cadre des soins standard de routine exactement pour les raisons évoquées par le Dr Hurvitz.

Joyce O'Shaughnessy, M.D. :

Comment déterminez-vous le risque et les patientes nécessitant une chimiothérapie ? En guise de suivi, quelle chimiothérapie recommandez-vous ?

Erica Mayer, M.D., M.H.P. :

Nous utilisons le score de récurrence de 21 gènes (OncotypeDx) pour la grande majorité de nos patientes atteintes d'une maladie sans envahissement ganglionnaire, quel que soit leur statut ménopausique, et sans aucun doute pour nos patientes ménopausées atteintes d'une maladie avec envahissement ganglionnaire. Je l'utilise chez certaines patientes préménopausées atteintes d'une maladie avec envahissement ganglionnaire. Je pense que c'est un outil précieux en plus des caractéristiques pathologiques cliniques telles que la taille de la tumeur, le grade et l'état des ganglions.

Notre établissement s'est efforcé d'éviter toute exposition aux anthracyclines dans la mesure du possible. Nous l'administrons aux patientes atteintes d'une maladie triple négative et à nos patientes atteintes d'une maladie à haut risque, avec envahissement ganglionnaire, RH+/HER2 -, comme le confirment les données ABC. Pour les patientes atteintes d'une maladie sans envahissement ganglionnaire et HR+ où le recours à la chimiothérapie est indiqué, une approche à base de taxanes comme le docétaxel plus cyclophosphamide est tout à fait appropriée.

Sara A. Hurvitz, MD, FACP :

Je ne prescris pas le test des 21 gènes pour chaque patiente. Je le prescris pour les patientes qui doivent décider de recourir ou non à la chimiothérapie, mais seulement si les résultats peuvent influencer sur la prise de décision. Avant de le prescrire, je demande à mes patientes : « Allez-vous choisir de ne pas recourir à la chimiothérapie, même si les résultats indiquent que la chimiothérapie vous sera bénéfique ? » Je pense qu'il est important que nous utilisions ces tests pour éclairer la prise de décision.

Je fais preuve de beaucoup de prudence dans l'utilisation des anthracyclines. À bien des égards, je pense que nous soumettons nos patientes à un traitement excessif par peur de la récurrence. D'un autre côté, il y a aussi la crainte d'entraîner un effet secondaire qui mettrait la vie en danger ou la bouleverserait, ce que j'ai vu se produire. Comme l'a noté le Dr Mayer, l'étude ABC a finalement publié des résultats à plus long terme cette année. Il y a une amélioration de la iDFS avec les anthracyclines pour la maladie HR- et pour la maladie avec envahissement ganglionnaire et HR+, mais cette étude ne montre toujours pas de bénéfice en termes de survie si on ajoute des anthracyclines à un traitement à base de taxanes. Pour une femme par ailleurs en bonne santé atteinte d'un cancer du sein à RH+/HER2- et de 4 ganglions positifs ou plus, la norme de soins consiste à leur proposer un traitement à base d'anthracycline. S'il y a 1 à 3 ganglions positifs, la discussion sera plus nuancée, à mon avis.

Erica Mayer, M.D., M.H.P. :

Si vous utilisez des anthracyclines, il est utile de faire appel à un oncocardiologue qui pourra examiner votre patiente. Nous avons des données indiquant qu'il existe des médicaments cardioprotecteurs, tels que les β -bloquants et les inhibiteurs de l'ECA, qui permettent de protéger les patientes contre la toxicité cardiaque à long terme.

Joyce O'Shaughnessy, M.D. :

Recommanderiez-vous de recourir au ribociclib chez une patiente ménopausée atteinte d'une maladie de stade T2N1 avec un score de récurrence de 21 gènes de <26 ? En d'autres termes, faut-il un score de récurrence de 21 gènes élevé pour pouvoir bénéficier du ribociclib ?

Erica Mayer, M.D., M.H.P. :

Cette patiente est atteinte d'une maladie avec envahissement ganglionnaire, de sorte qu'elle pourrait potentiellement être éligible à l'abémaciclib ou au ribociclib. Je trouve les données de suivi à long terme de monarchE très convaincantes. Il est étonnant de constater qu'après 2 ans d'exposition, il y a un effet de report et que les bénéfices s'intensifient. Je pense qu'il s'agit d'une preuve convaincante que l'abémaciclib est à privilégier chez une patiente à haut risque avec envahissement ganglionnaire, en supposant qu'elle remplisse par ailleurs les critères d'entrée dans l'essai monarchE.

Sara A. Hurvitz, MD, FACP :

Nous ne savons pas si l'abémaciclib ou le ribociclib est le meilleur traitement en cas de maladie avec envahissement ganglionnaire. Ils diffèrent en termes de tolérabilité, en ce qui concerne les événements indésirables gastro-intestinaux (GI) et la neutropénie.

Joyce O'Shaughnessy, M.D. :

Pour une patiente avec plus de 4 ganglions, avec une mutation germinale BRCA2 , vous pouvez lui administrer de l'abémaciclib ou potentiellement du ribociclib une fois approuvé, mais elle peut également être traitée avec de l'olaparib. Faut-il lui administrer de l'olaparib pendant un an, puis de l'abémaciclib pendant deux ans après l'olaparib ?

Erica Mayer, M.D., M.H.P. :

Oui, c'est ce que j'ai déjà fait. D'après l'essai OlympiA, l'administration de l'olaparib en traitement adjuvant pendant un an apporte un avantage en termes de survie globale. Nous devons tester toutes nos patientes pour savoir si elles présentent une mutation germinale, pour laquelle nous pouvons utiliser l'olaparib ; monarchE a recruté des patientes jusqu'à 16 mois après leur opération, ce qui est un délai assez long. Vous pouvez terminer le traitement d'un an par l'olaparib, puis commencer un traitement de 2 ans par l'abémaciclib adjuvant. Je pense qu'il faut expliquer à la patiente que nous avons un long chemin à parcourir, mais qu'il s'agit de thérapies dont les avantages ont été établis.

Sara A. Hurvitz, MD, FACP :

J'ai eu recours à ce séquençage deux fois, et les patientes sont épuisées après l'olaparib, donc c'est un traitement difficile. J'ai dû réduire la dose d'abémaciclib. Il me semble judicieux de procéder d'abord avec l'inhibiteur de PARP.

Joyce O'Shaughnessy, M.D. :

Je tiens à souligner que si vous réduisez la dose d'abémaciclib adjuvant, l'efficacité est maintenue. De même, les réductions de dose de ribociclib dans l'essai NATALEE n'ont pas affecté l'efficacité. Nous devons surveiller de près les patientes dès le début du traitement pour détecter les effets indésirables et réduire la dose de manière appropriée pour qu'elles continuent à suivre le traitement.

Cancer du sein métastatique HR+/HER2-

Erica Mayer, M.D., M.H.P. :

Cinq essais de phase III de première intention ont établi le rôle de 3 inhibiteurs de CDK4/6 – le palbociclib, le ribociclib et l'abémaciclib – dans le traitement du cancer métastatique de première intention. Les essais étaient tous conçus de la même manière, en ce sens que les patientes ont été randomisées pour recevoir un traitement de base HT seul ou une HT associé avec un inhibiteur CDK4/6. La majorité des patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique HR+/HER2- vont recevoir une HT de première intention avec un inhibiteur de CDK4/6.

clinicaloptions.com/CE-CME/oncology/cdk46-inhibitors-in-hrher2-breast-cancer/20321-36246

Pour le ribociclib, on observe des résultats positifs significatifs en termes de survie sans progression (PFS) et de survie globale (OS) dans la série d'essais MONALEESA et systématiquement, une amélioration d'environ 12 mois de la médiane d'OS pour les patientes ayant reçu du ribociclib par rapport à celles qui n'en ont pas reçu. L'analyse finale de l'OS de MONARCH-3, l'étude de première intention sur l'abémaciclib, ne s'est pas avérée statistiquement significative, il s'agit donc techniquement d'un essai négatif. Cependant, je pense qu'il est important de regarder attentivement les médianes de l'OS. Il y a une amélioration d'environ 12 mois de l'OS médiane avec l'abémaciclib, comme avec le ribociclib. Je pense que cela rend abemaciclib compétitif dans ce domaine en termes de survie globale.

Joyce O'Shaughnessy, M.D. :

Comment choisir entre les inhibiteurs de CDK4/6 de première intention ?

Sara A. Hurvitz, MD, FACP :

Je pense que les données relatives au ribociclib sont convaincantes en termes d'OS pour les 3 essais randomisés, et j'en fais part à mes patientes. Mais le ribociclib ne convient pas à tout le monde. Certaines patientes présenteront une toxicité hépatique due au ribociclib, en particulier les patientes asiatiques. L'abémaciclib entraîne une toxicité gastro-intestinale plus élevée. Je suis tout à fait d'accord avec le Dr Mayer pour dire que les données sur l'OS de l'abémaciclib sont convaincantes, et je pense que l'absence d'une valeur P statistiquement significative était probablement peu importante sur le plan clinique. Je pense que les deux options devraient être discutées avec les patientes. J'ai tendance à ne pas utiliser le palbociclib – bien que je pense que c'est l'agent le mieux toléré, ce n'est probablement pas le plus efficace.

Erica Mayer, M.D., M.H.P. :

Ma stratégie est très similaire, et je pense que le terme « convaincantes » est une excellente façon de décrire les données que nous avons observées au cours des deux dernières années concernant le ribociclib. Un autre effet indésirable que nous rencontrons parfois avec le ribociclib est la neutropénie. Pour cette raison, l'abémaciclib pourrait être un meilleur choix pour certaines patientes.

Joyce O'Shaughnessy, M.D. :

Le ribociclib est également mon médicament de prédilection, pour les raisons évoquées. J'ajouterais que j'utilise l'abémaciclib lorsque j'ai l'impression quand je pense qu'il est très peu probable que la tumeur réagisse à l'HT ou lorsque la chimiothérapie me semble à la limite en termes de nécessité, comme pour les patientes atteintes d'une maladie symptomatique ou de nombreuses métastases hépatiques. J'utilise encore un peu de palbociclib pour les patientes dont la charge de la maladie ou d'autres comorbidités sont faibles et pour celles dont la qualité de vie est primordiale.

Joyce O'Shaughnessy, M.D. :

Après l'évolution vers un traitement de première intention par un inhibiteur de CDK4/6, nous disposons désormais d'un large éventail de choix, y compris des thérapies ciblées. Aujourd'hui, plus que jamais, il est crucial d'obtenir un profil génomique des tumeurs de nos patientes ;, donc si la maladie d'une patiente évolue, il faut absolument effectuer un test d'ADN tumoral circulant.

Joyce O'Shaughnessy, M.D. :

D'après les données présentées à l'ASCO dans le cadre de l'étude post-MONARCH, que ferez-vous en deuxième intention si une patiente présentant une mutation ESR1 ou PIK3CA souhaite passer d'un inhibiteur de l'aromatase associé au ribociclib ou au palbociclib au fulvestrant associé à l'abémaciclib ?

Sara A. Hurvitz, MD, FACP :

Si une patiente recevait du palbociclib avec un inhibiteur de l'aromatase et qu'elle en avait tiré de bons bénéfices, mais qu'elle présente maintenant une progression, je pense qu'il serait logique de passer à l'abémaciclib. L'abémaciclib est assez bien toléré, mais je pense qu'il faut aussi se demander si l'évérolimus serait une option raisonnable.

Erica Mayer, M.D., M.H.P. :

Je pense que si l'on considère les doublets endocriniens et de thérapies ciblées disponibles, ils ont tous des risques de toxicité. Pour une patiente dont la tumeur présente une mutation PIK3CA, l'alpelisib ou le capivasertib peuvent être utilisés, mais il existe des risques d'effets indésirables qui peuvent avoir un impact sur la qualité de vie d'une patiente. Nous connaissons et pouvons anticiper la toxicité des inhibiteurs de CDK4/6, et la gérer. Je pense que le fait de pouvoir proposer un traitement qui contribuera à maintenir et à prolonger la qualité de vie des patientes, est très convaincant.

Il convient de noter que nous allons commencer à voir des patientes récidiver après avoir été traitées par un inhibiteur de CDK4/6 adjuvant ou peu de temps après, et nous devons réfléchir à la façon dont nous allons prendre en charge ces patientes. C'est presque comme si vous passiez à un traitement de deuxième intention pour les maladies métastatiques parce que vous avez déjà administré le traitement de première intention si le cancer récidive après traitement par un inhibiteur de CDK4/6 adjuvant. Nous devons commencer à envisager un nouveau protocole pour ces patientes.

Vos réflexions ?

Que pensez-vous des inhibiteurs de CDK4/6 dans le traitement du cancer du sein à haut risque HR+/HER2- et du cancer du sein métastatique ? Répondez à la question du sondage et participez à la conversation en postant un commentaire. Veuillez consulter la page du programme général pour plus d'informations.

clinicaloptions.com/CE-CME-program/oncology/cdk46-inhibitors-for-hr-positive-her2-negative-bc/20189